

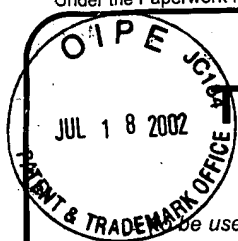
#61086
7/24/02

PTO/SB/21 (08-00)

Approved for use through 10/31/2002. OMB 0651-0031

U.S. Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



TRANSMITTAL FORM

Use used for all correspondence after initial filing)

Application Number 10/043,366

Filing Date 01/10/2002

First Named Inventor Katsuyama

Group Art Unit 1636

Examiner Name Pappu, Sita S

Attorney Docket Number KUP-D0135

Total Number of Pages in This Submission 138

RECEIVED

JUL 22 2002

TECH CENTER 1600/2900

ENCLOSURES (check all that apply)

- ☐ Fee Transmittal Form
- ☐ Fee Attached
- ☐ Amendment / Reply
- ☐ After Final
- ☐ Affidavits/declaration(s)
- ☐ Extension of Time Request
- ☐ Express Abandonment Request
- ☐ Information Disclosure Statement
- ☒ Certified Copy of Priority Document(s)
- ☐ Response to Missing Parts/ Incomplete Application
- ☐ Response to Missing Parts under 37 CFR 1.52 or 1.53

- ☐ Assignment Papers (for an Application)
- ☐ Drawing(s)
- ☐ Licensing-related Papers
- ☐ Petition
- ☐ Petition to Convert to a Provisional Application
- ☐ Power of Attorney, Revocation Change of Correspondence Address
- ☐ Terminal Disclaimer
- ☐ Request for Refund
- ☐ CD, Number of CD(s) _____

- ☐ After Allowance Communication to Group
- ☐ Appeal Communication to Board of Appeals and Interferences
- ☐ Appeal Communication to Group (Appeal Notice, Brief, Reply Brief)
- ☐ Proprietary Information
- ☐ Status Letter
- ☒ Other Enclosure(s) (please identify below):

Postcard

Remarks

SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT

Firm or Individual name

Brown & Michaels, PC

Signature

Thomas T. Agallo

Date

7/15/2002

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, Washington, DC 20231 on this date:

July 15, 2002

Typed or printed name

Justin Wood

Signature

Justin Wood

Date

7/15/02

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.



本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2001年 3月30日

出 願 番 号
Application Number:

特願2001-101250

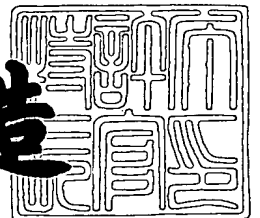
出 願 人
Applicant(s):

株式会社生物技術研究所

2001年12月21日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3109997

【書類名】 特許願

【整理番号】 P999

【提出日】 平成13年 3月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61B 3/00

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府富田林市若松町東1丁目9番32号 株式会社生物技術研究所内

 【氏名】 勝山 巖

【特許出願人】

 【識別番号】 301009597

 【氏名又は名称】 株式会社生物技術研究所

【代理人】

 【識別番号】 100082072

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 清原 義博

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 036892

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

 【物件名】 図面 1

 【包括委任状番号】 0102198

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ドライアイモデル作製方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 欠損部を有しかつ一定の形状に加工した薄膜で眼球を被覆し、眼球上の該薄膜欠損部の位置に浸透圧を発生させる体液吸収剤を接面させることによりドライアイの症状を生じさせるドライアイモデル作製方法。

【請求項 2】 前記体液吸収剤が、グルコース、果糖などの単糖類、蔗糖などの少糖類、又はマルトース、デキストリン、デンプンなどの多糖類のうち少なくとも一種からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法。

【請求項 3】 前記体液吸収剤が、粘土状又は粉末状からなることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のドライアイモデル作製方法。

【請求項 4】 前記体液吸収剤が、無機塩類からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法。

【請求項 5】 前記体液吸収剤が、陶土、白陶土などの無機質吸着剤からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はドライアイモデル作製方法に関し、より詳しくは、眼球乾燥症候群（ドライアイ）、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群等の内因性疾患および術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装着等による外因性疾患に伴う角結膜上皮障害の治療を目的とした医薬品及び医薬部外品である点眼剤、内服剤、注射剤、外用剤、座剤の研究開発及びその評価に利用するドライアイモデル作製方法に関する。

【0002】

【従来技術】

近年のOA機器の普及に伴い、それらのディスプレイを長時間見続けることが多くなってきている。それにより瞬きの回数が減少し、涙液が極端に減少して角

膜が酸素欠乏状態となるドライアイの症状が増加している。現在わが国ではその人口は100万人から200万人と推定される。

また、前記のOA機器によるドライアイ以外にも、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群等の内因性疾患によってもドライアイの症状が生じる。さらに、白内障術後や薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装着等による外因性疾患においてもドライアイの症状が生じる。

これらドライアイの症状に対しては、様々な医薬品及び医薬部外品が存在する。

そして、これらの医薬品及び医薬部外品の研究開発及び評価においては、ドライアイモデルが作製されそれに対して試験、評価がなされる。

そこで、ドライアイモデルの提供に関しては、ウサギを用いたドライアイモデルとして強制開瞼によるモデル作製の報告がある（ウサギ強制開瞼ドライアイモデルにおける角膜上皮障害性評価法、新しい眼科、13（2），267-270（1996））。この作製方法は、全身麻酔したウサギの両眼の上下瞼を外反させて縫合し、強制的に3時間開瞼させ、もって風乾による角膜上皮細胞内水分を減少させることによりドライアイモデルを作製するというものである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかし前記の作製方法よると作製に3時間もの長時間を必要とするうえに、作製されたドライアイモデルは、一定のドライアイの症状を常に有するものではなくかつその症状は角膜表面に不均一に生じるものであり、薬剤の評価対象としてのドライアイモデルとしては適切なものではなかった。

また、症状が薬効判定可能な程度の時間持続せず、かつ涙液が眼球表面を潤すことにより容易に治癒することから、ドライアイモデルとしては適切ではなかった。

さらに、適切なドライアイモデルが作製されても、その方法が容易でありかつ作製に必要な薬剤の入手が容易でなければ数多く必要とされる試験の標本として利用できない。

そこで、かかる事情に鑑み、本発明者らが鋭意研究を行った結果、浸透圧を発

生させる組成物を体液吸収剤として用い、その浸透圧を利用してドライアイモデルを作製する方法を見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

すなわち、請求項 1 に係る発明は、欠損部を有しかつ一定の形状に加工した薄膜で眼球を被覆し、眼球上の該薄膜欠損部の位置に浸透圧を発生させる体液吸収剤を接面させることによりドライアイの症状を生じさせるドライアイモデル作製方法に関する。

請求項 2 に係る発明は、前記体液吸収剤が、グルコース、果糖などの単糖類、蔗糖などの少糖類、又はマルトース、デキストリン、デンプンなどの多糖類のうち少なくとも一種からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法に関する。

請求項 3 に係る発明は、前記体液吸収剤が、粘土状又は粉末状からなることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のドライアイモデル作製方法に関する。

請求項 4 に係る発明は、前記体液吸収剤が、無機塩類からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法に関する。

請求項 5 に係る発明は、前記体液吸収剤が、陶土、白陶土などの無機質吸着剤からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法に関する。

【 0 0 0 5 】

【発明の実施の形態】

ドライアイモデルの作製対象として家畜又は実験動物の眼球を用いる。該家畜又は実験動物は特に限定されないが、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、サル、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、又はマウスのうちの一種が好ましく用いられる。

ドライアイモデル作製前の家畜又は実験動物は、常法に従い同一の条件下で飼育を行った。これは可及的に同一状態のドライアイモデルを得るためである。

【 0 0 0 6 】

作製対象の家畜又は実験動物に麻酔を施し、眼瞼を開瞼したままの状態で接着

剤又は開瞼器で固定する。

開瞼された眼球に、中心部を円形に打ち抜いた薄膜をそのうち抜き部分を瞳孔の部分に位置するように被覆する。

この薄膜での被覆によりその円形に打ち抜かれた部分にのみ均一にドライアイの症状を生じさせることができる。

円形に打ち抜く理由は、打ち抜いた部分のみにドライアイの症状を生じさせるようにし、薬効の評価を可及的に容易にするためである。

該薄膜の形状は、図1に示すような四角形状のものや、図2に示すような外延上に等間隔にV字型に切欠きのある円形状のものなど特に限定されない。

該薄膜の大きさは、対象となる眼球の大きさに応じ、また所望のドライアイモデルの大きさに応じて打ち抜く円形の直径を適宜に設定できる。

該薄膜の材質は、眼球の体液成分を浸透させない薄膜であれば特に限定されない。

【0007】

次に、眼球を被覆した薄膜に体液吸収剤を接面させる。

体液吸収剤としては、単糖類、少糖類、又は多糖類のうち1種以上を好ましく用いることができる。以下これらの具体的物質を例示するが、この例示に本発明は限定されない。

単糖類としては、グルコース、果糖、ガラクトース、マンノースが例示できる。

少糖類としては、蔗糖、乳糖、麦芽糖、シクロデキストリンが例示できる。

多糖類としては、マルトース、デキストリン、グリコーゲン、デンプンが例示できる。

【0008】

また、無機塩類を体液吸収剤として用いてもよい。

無機塩類としては、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硫酸ナトリウムが例示できる。

さらに、陶土、白陶土＝カオリン（ケイ酸アルミニウム）などの無機質吸着剤を体液吸収剤として用いてもよい。

【0009】

前記のいずれかの体液吸収剤を蒸留水と混合することによりゼリー状、ゲル状または粘土状にして、薄膜に接面させる。または、粉末の状態で接面させてもよい。そして、粉末状の体液吸収剤を接面させる場合で涙液が滲出してくるときは、さらに適量の体液吸収剤を適面接面させる。

薄膜に接面させる体液吸収剤の量は、眼球内の体液が吸収される量であれば特に限定されない。

【0010】

体液吸収剤を接面させた後、10分～60分、好ましくは20分間放置する。

20分間放置するのが好ましい理由は、これより短い放置時間では所望のドライアイの症状が生ぜず、又生じたとしても極めて不均一であり、他方これ以上の時間放置してもそれ以上に強い症状が得られないからである。

前記の時間の放置後に、眼球から体液吸収剤および薄膜を取り除き、適量の生理用食塩液で眼球を洗眼する。

【0011】

【実施例】

以下、本発明を実施例に基づき説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

（供試動物の準備）

供試動物としてウサギ8匹を検疫・馴化して試験に供した。

飼育環境として、室温 $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 20\%$ 、照明時間12時間（午前7時点灯、午後7時消灯）、換気回数10～15回／時の条件下の室内に設置した動物飼育用ラックを用いて個別に飼育した。

前記供試動物に対してケタミン $20\text{mg}/\text{kg}$ （ケタラル50筋注用、三共製薬製）及びキシラジン $10\text{mg}/\text{kg}$ （セラクター2%注犬・猫用、バイエル社製）を筋肉注射を用いて全身麻酔を行い、バンガード開瞼器を用いて開瞼させた。

【0012】

（実施例1）

中央部に 8 mm ϕ の穴を開けたテフロン製シートフィルム（薄膜）で眼球を被覆した。

該フィルムの形状は図 2 に示す円形状のものであり、全体の直径が 2 1 mm のものを用いた。

該フィルムの上に体液吸収剤として蔗糖：コーンスターチ（9 7 : 3 w/w %）の粉糖（9 1 %）と蒸留水（9 %）とを練り合わせ粘土状にしたもの（0. 5 g）を接面させて 2 0 分間放置した。

その後、該フィルム及び体液吸収剤を取り除き、適量の生理食塩液で洗眼してドライアイモデルを得た。

以上により得たドライアイモデルを実施例 1 とした。

【 0 0 1 3 】

（実施例 2）

実施例 1 と同様の作業を粘土状の糖類に換えて、粉末状の糖類を用いて各々行った。

すなわち、眼球を被覆したフィルムの上に体液吸収剤として蔗糖：コーンスターチ（9 7 : 3 w/w %）の粉末（1 g）を振りかけることにより接面させ、2 0 分間放置した。その放置時間中に涙液が滲出してきたので該粉末をさらに適量を振りかけた。

その後、該フィルム及び体液吸収剤を取り除き、適量の生理食塩液で洗眼してドライアイモデルを得た。

以上により得たドライアイモデルを実施例 2 とした。

【 0 0 1 4 】

（実施例 3）

実施例 1 及び実施例 2 と同様の作業を糖類に換えて、無機塩類を用いて各々行った。

具体的には、塩化ナトリウムを可及的に摩砕し、1 0 0 ~ 4 0 0 メッシュに、好ましくは 2 0 0 メッシュ以上に粒度をそろえたもの 1 g を、眼球を被覆したフィルムに接面させ、2 0 分放置させることによりドライアイモデルを作製した。

以上により得たドライアイモデルを実施例 3 とした。

【0015】

(比較例)

前記の如く、供試動物であるウサギの眼瞼をバンガード開瞼器を用いて開瞼させ、その状態を3時間維持してドライアイモデルを得た。

これにより得たドライアイモデルを比較例とした。

【0016】

(実施例1～3及び比較例の評価)

実施例1～3のドライアイモデルが実際に所望のものであるかを評価するために、以下の試験を行った。

なお、標本は、以下に示す条件下の群①～④各々につき4眼(2匹の左右眼)づつ用意した。

すなわち、群①の条件は、0～6時間までは30分毎に、6～12時間までは1時間毎に、その後24時間までは2時間毎に、その後は4時間毎に点眼した。

群②の条件は、0～6時間までは30分毎に、6～24時間までは2時間毎に、その後は4時間毎に点眼した。

群③の条件は、ドライアイモデル作製後6時間より4時間毎に点眼した。

群④の条件は、0～6時間までは30分毎に、6～12時間までは1時間毎に、その後24時間までは2時間毎に、その後は4時間毎に点眼した。

【0017】

点眼剤としては、前記の群①～③に対しては、市販薬のヒアレイン0.1(参天製薬株式会社製)を用いて1回あたり点眼容器の1滴(約50 μ L)づつを点眼した。

群④に対しては、生理食塩液を前記と同量を点眼した。

点眼の作業スケジュールは表1に示すように行った。

尚、観察時点でドライアイ(角膜障害)の症状の治癒が認められた場合は、それ以降の点眼及び観察は行わなかった。

【表 1】

群	0	0.5	経 1.0	1.5	過 2.0	2.5	3.0	時 3.5	4.0	4.5	間 5.0	5.5	6.0
①	◎	◎	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎
②	◎	◎	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎
③	△	△	△	○	△	○	△	○	△	○	△	○	△
④	◎	◎	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎

群	7	8	経 9	10	過 11	12	14	時 16	18	20	間 22	24	26
①	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○
②		◎		◎		◎		◎		◎		◎	
③		△		△		△		△		△		△	
④	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○

群	28	30	経 32	36	過 46	48	50	時 52	54	56	間
①	◎	○	◎	△							
②	◎	○	◎								
③											
④	◎	○	◎	△	△	○	○	○	○	△	

◎: 観察及び点眼, ○: 点眼のみ, △: 観察のみ

【0018】

(観察及び評価方法)

観察は、眼球表面に2%フルオレセインナトリウム溶液50 μ Lを滴下して角膜を染色し、十分量の生理食塩液で洗浄した後に、デジタルカメラにより接写したものを画像解析ソフトで角膜の染色部位の面積（ピクセル数）を計数して評価した。尚、観察は点眼前に行った。

【0019】

(解析方法)

フルオレセインナトリウム染色部位の面積（ピクセル数）につき、ドライアイの症状の治癒が認められない最終時点での面積、すなわち実施例1ではドライアイモデル作製の3時間後の面積を、実施例2および実施例3ではドライアイモデル作製の6時間後の面積を基準値として治癒率（%）を算出した。

比較例においては、角膜障害面積を計数し、評価した。角膜障害面積が0の場合が治癒率100%に相当する。

【0020】

実施例1についての結果を表2及び図3に示す。

実施例2についての結果を表3及び図4に示す。

実施例 3 についての結果を表 4 及び図 5 に示す。

また、比較例についての結果を表 5 及び図 6 示す。

【表 2】

観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差	観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差	観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差
4	①	59.10 ± 27.50	16	①	100.00 ± 0.00	46	①	100.00 ± 0.00
	②	78.58 ± 42.85		②	100.00 ± 0.00		②	100.00 ± 0.00
	③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00
	④	53.80 ± 32.55		④	100.00 ± 0.00		④	100.00 ± 0.00
5	①	73.33 ± 20.51	20	①	100.00 ± 0.00	56	①	100.00 ± 0.00
	②	81.18 ± 37.85		②	100.00 ± 0.00		②	100.00 ± 0.00
	③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00
	④	54.00 ± 32.39		④	100.00 ± 0.00		④	100.00 ± 0.00
6	①	88.20 ± 18.93	24	①	100.00 ± 0.00			
	②	86.93 ± 26.15		②	100.00 ± 0.00			
	③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00			
	④	74.35 ± 22.18		④	100.00 ± 0.00			
8	①	98.75 ± 6.50	28	①	100.00 ± 0.00			
	②	88.35 ± 23.30		②	100.00 ± 0.00			
	③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00			
	④	83.63 ± 15.32		④	100.00 ± 0.00			
10	①	100.00 ± 0.00	32	①	100.00 ± 0.00			
	②	99.35 ± 1.30		②	100.00 ± 0.00			
	③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00			
	④	97.25 ± 5.30		④	100.00 ± 0.00			
12	①	100.00 ± 0.00	36	①	100.00 ± 0.00			
	②	100.00 ± 0.00		②	100.00 ± 0.00			
	③	100.00 ± 0.00		③	100.00 ± 0.00			
	④	99.95 ± 0.10		④	100.00 ± 0.00			

【表3】

観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差	観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差
8	①	5.03 ± 1.11	28	①	73.75 ± 16.54
	②	9.15 ± 3.64		②	84.90 ± 17.61
	③	5.25 ± 4.60		③	100.00 ± 0.00
	④	5.18 ± 5.21		④	54.73 ± 16.57
10	①	8.90 ± 3.85	32	①	80.80 ± 16.07
	②	19.10 ± 7.01		②	91.50 ± 13.30
	③	31.80 ± 27.63		③	100.00 ± 0.00
	④	10.93 ± 7.68		④	60.80 ± 12.30
12	①	16.48 ± 8.86	36	①	96.35 ± 4.61
	②	27.88 ± 7.24		②	100.00 ± 0.00
	③	56.20 ± 16.09		③	100.00 ± 0.00
	④	19.58 ± 4.97		④	73.03 ± 20.90
16	①	32.35 ± 16.72	48	①	100.00 ± 0.00
	②	47.70 ± 14.58		②	100.00 ± 0.00
	③	92.55 ± 13.85		③	100.00 ± 0.00
	④	29.43 ± 14.13		④	90.48 ± 12.23
20	①	49.80 ± 21.67	56	①	100.00 ± 0.00
	②	63.38 ± 21.73		②	100.00 ± 0.00
	③	98.83 ± 2.35		③	100.00 ± 0.00
	④	36.70 ± 12.96		④	94.38 ± 8.41
24	①	64.08 ± 19.80			
	②	77.10 ± 17.64			
	③	100.00 ± 0.00			
	④	45.18 ± 14.95			

【表4】

観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差	観 察 時 点 (時間)	群	平均±標準偏差
8	①	-8.43 ± 21.35	28	①	70.60 ± 18.38
	②	15.15 ± 15.82		②	88.63 ± 16.19
	③	10.13 ± 23.50		③	100.00 ± 0.00
	④	-3.83 ± 14.58		④	50.30 ± 18.27
10	①	-8.15 ± 33.08	32	①	81.08 ± 16.18
	②	23.05 ± 12.71		②	93.08 ± 10.94
	③	28.18 ± 41.73		③	100.00 ± 0.00
	④	9.20 ± 9.73		④	58.60 ± 15.32
12	①	5.35 ± 14.35	36	①	95.73 ± 6.08
	②	39.60 ± 7.30		②	100.00 ± 0.00
	③	54.13 ± 21.67		③	100.00 ± 0.00
	④	10.93 ± 14.32		④	68.38 ± 26.84
16	①	30.15 ± 27.06	46	①	100.00 ± 0.00
	②	49.90 ± 14.77		②	100.00 ± 0.00
	③	94.03 ± 10.81		③	100.00 ± 0.00
	④	34.35 ± 12.20		④	90.63 ± 12.15
20	①	45.38 ± 21.52	56	①	100.00 ± 0.00
	②	65.58 ± 21.94		②	100.00 ± 0.00
	③	98.93 ± 2.15		③	100.00 ± 0.00
	④	29.83 ± 18.05		④	93.80 ± 8.72
24	①	54.63 ± 27.65			
	②	81.98 ± 13.26			
	③	100.00 ± 0.00			
	④	34.58 ± 22.34			

【表5】

観察 時点 (時間)	群	平均±標準偏差	観察 時点 (時間)	群	平均±標準偏差
0	①	27279.0 ± 12616.2	12	①	0.0 ± 0.0
	②	10855.5 ± 12866.8		②	0.0 ± 0.0
	③	32416.0 ± 21687.5		③	0.0 ± 0.0
	④	14007.8 ± 8316.0		④	0.0 ± 0.0
0.5	①	10442.3 ± 8180.1	16	①	0.0 ± 0.0
	②	2637.5 ± 5078.7		②	0.0 ± 0.0
	③	5959.0 ± 5048.1		③	0.0 ± 0.0
	④	3907.5 ± 2742.6		④	0.0 ± 0.0
1	①	1352.5 ± 775.2	20	①	0.0 ± 0.0
	②	887.8 ± 1735.5		②	0.0 ± 0.0
	③	338.3 ± 678.5		③	0.0 ± 0.0
	④	681.0 ± 840.1		④	0.0 ± 0.0
2	①	0.0 ± 0.0	24	①	0.0 ± 0.0
	②	0.0 ± 0.0		②	0.0 ± 0.0
	③	0.0 ± 0.0		③	0.0 ± 0.0
	④	0.0 ± 0.0		④	0.0 ± 0.0
3	①	0.0 ± 0.0	28	①	0.0 ± 0.0
	②	0.0 ± 0.0		②	0.0 ± 0.0
	③	0.0 ± 0.0		③	0.0 ± 0.0
	④	0.0 ± 0.0		④	0.0 ± 0.0
4	①	0.0 ± 0.0	32	①	0.0 ± 0.0
	②	0.0 ± 0.0		②	0.0 ± 0.0
	③	0.0 ± 0.0		③	0.0 ± 0.0
	④	0.0 ± 0.0		④	0.0 ± 0.0
5	①	0.0 ± 0.0	36	①	0.0 ± 0.0
	②	0.0 ± 0.0		②	0.0 ± 0.0
	③	0.0 ± 0.0		③	0.0 ± 0.0
	④	0.0 ± 0.0		④	0.0 ± 0.0
6	①	0.0 ± 0.0	46	①	0.0 ± 0.0
	②	0.0 ± 0.0		②	0.0 ± 0.0
	③	0.0 ± 0.0		③	0.0 ± 0.0
	④	0.0 ± 0.0		④	0.0 ± 0.0
8	①	0.0 ± 0.0	56	①	0.0 ± 0.0
	②	0.0 ± 0.0		②	0.0 ± 0.0
	③	0.0 ± 0.0		③	0.0 ± 0.0
	④	0.0 ± 0.0		④	0.0 ± 0.0
10	①	0.0 ± 0.0			
	②	0.0 ± 0.0			
	③	0.0 ± 0.0			
	④	0.0 ± 0.0			

【0021】

表2～4及び図3～5の結果より以下のことがわかる。

まず、群①から群④の全ての結果から、作製されたドライアイモデルは、涙液が眼球表面を潤すことのみでは容易に治癒されないことがわかる。

群④の結果より、ドライアイの症状がほぼ完全に治癒されるまでの時間は、表2及び図3においても10時間以上必要としていることから、症状が薬効判定可能な程度の長時間持続していることがわかる。

群①から群④全ての結果が図 3 ～ 5 で一定の曲線を描いていることからドライアイモデルの症状の程度はほぼ一定であったといえる。

また、以上の結果からドライアイモデルが 2 0 分間プラスアルファの作業により作製できたことがわかる。

【 0 0 2 2 】

以上の本発明によるドライアイモデルに係る実施例の結果に対して、比較例では、表 5 及び図 6 の結果に示すように、ドライアイのような症状は生じるもののその症状は 1 時間ほどすればほぼ完治しており、薬効判定可能な程度の時間症状が生じたとはいえなかった。さらに、この結果は、涙液が眼球表面を潤すことにより該症状が容易に治癒されていることを示している。

また、比較例におけるドライアイモデルは、3 時間以上の作業により作製されたものであり、その作製に長時間を要した。

【発明の効果】

以上詳述した如く、請求項 1 に係る発明は、欠損部を有しかつ一定の形状に加工した薄膜で眼球を被覆し、眼球上の該薄膜欠損部の位置に浸透圧を発生させる体液吸収剤を接面させることによりドライアイの症状を生じさせるドライアイモデル作製方法であるから、短時間でかつ一定のドライアイの症状を有するドライアイモデルを作製できる。また、その症状が薬効判定可能な程度の時間持続するものであり、かつ涙液が眼球表面を潤す程度では容易に治癒しないドライアイモデルを容易に得ることができる。

請求項 2 に係る発明は、前記体液吸収剤が、グルコース、果糖などの単糖類、蔗糖などの少糖類、又はマルトース、デキストリン、デンプンなどの多糖類のうち少なくとも一種からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法であるから、該体液吸収剤の入手は容易でありかつドライアイモデルを容易に作製することができる。

請求項 3 に係る発明は、前記体液吸収剤が、粘土状又は粉末状からなることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のドライアイモデル作製方法であるから、ドライアイモデルを容易に作製することができる。

請求項 4 に係る発明は、前記体液吸収剤が、無機塩類からなることを特徴とす

る請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法であるから、該体液吸収剤の入手は容易でありかつドライアイモデルを容易に作製することができる。

請求項 5 に係る発明は、前記体液吸収剤が、陶土、白陶土などの無機質吸着剤からなることを特徴とする請求項 1 に記載のドライアイモデル作製方法であるから、該体液吸収剤の入手は容易でありかつドライアイモデルを容易に作製することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

ドライアイモデルを作製するときに使用する四角形状の薄膜の概略図である。

【図 2】

ドライアイモデルを作製するときに使用する円形状の薄膜の概略図である。

【図 3】

実施例 1 についての結果を示したグラフである。

【図 4】

実施例 2 についての結果を示したグラフである。

【図 5】

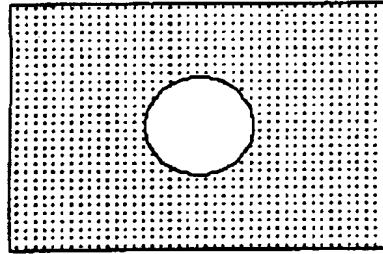
実施例 3 についての結果を示したグラフである。

【図 6】

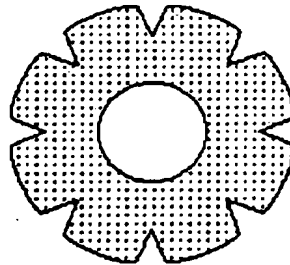
比較例についての結果を示したグラフである。

【書類名】 図面

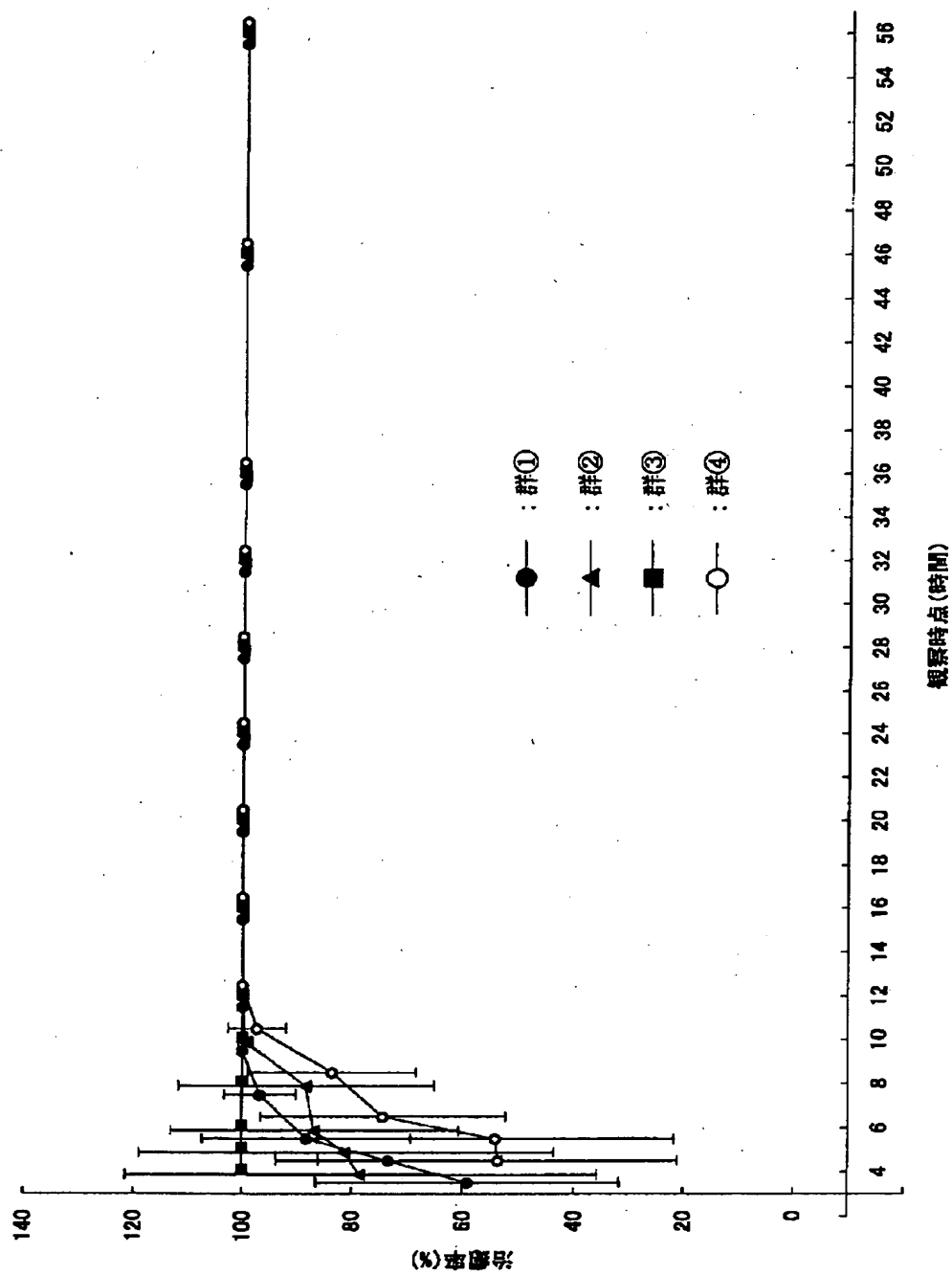
【図 1】



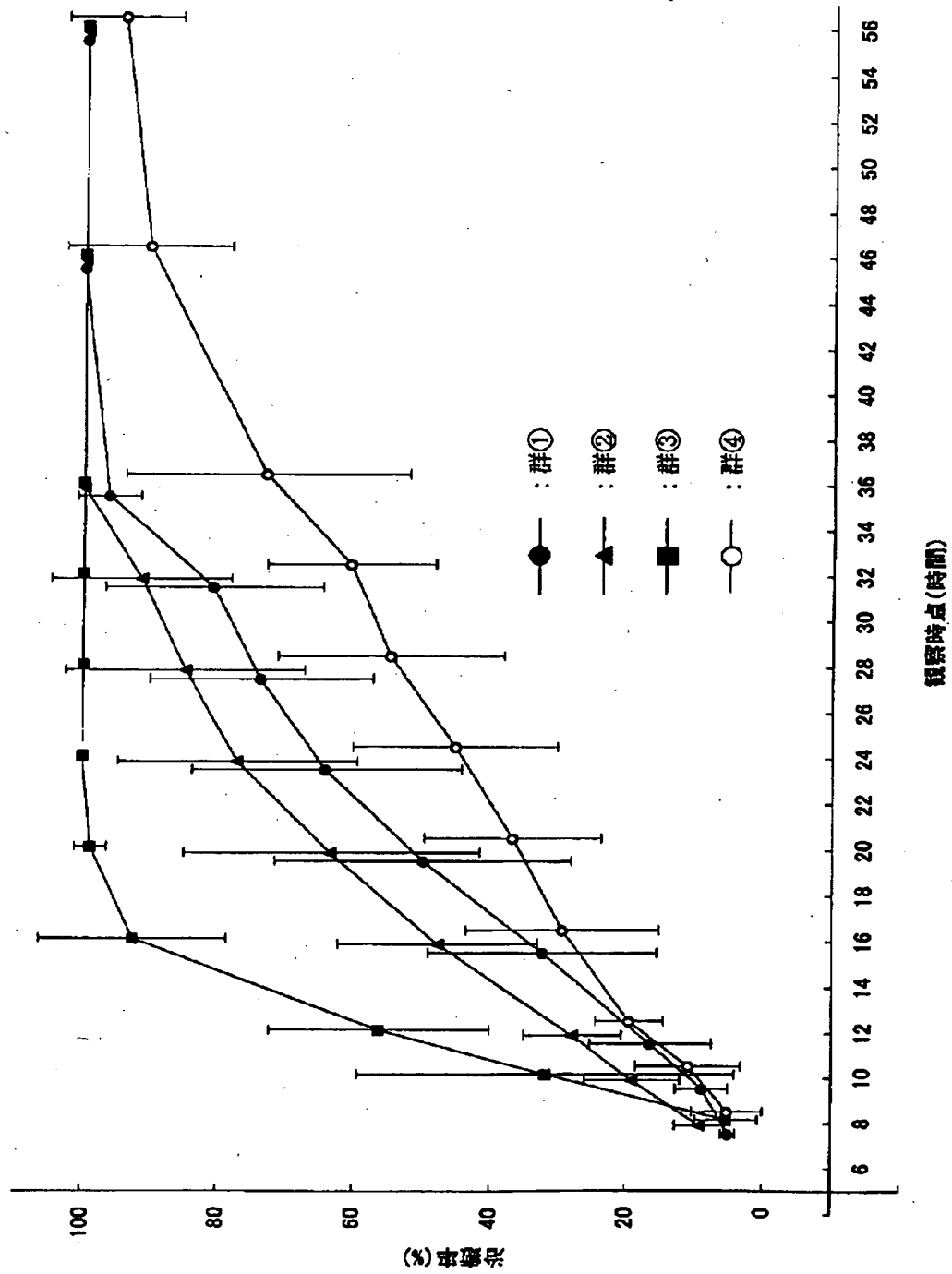
【図 2】



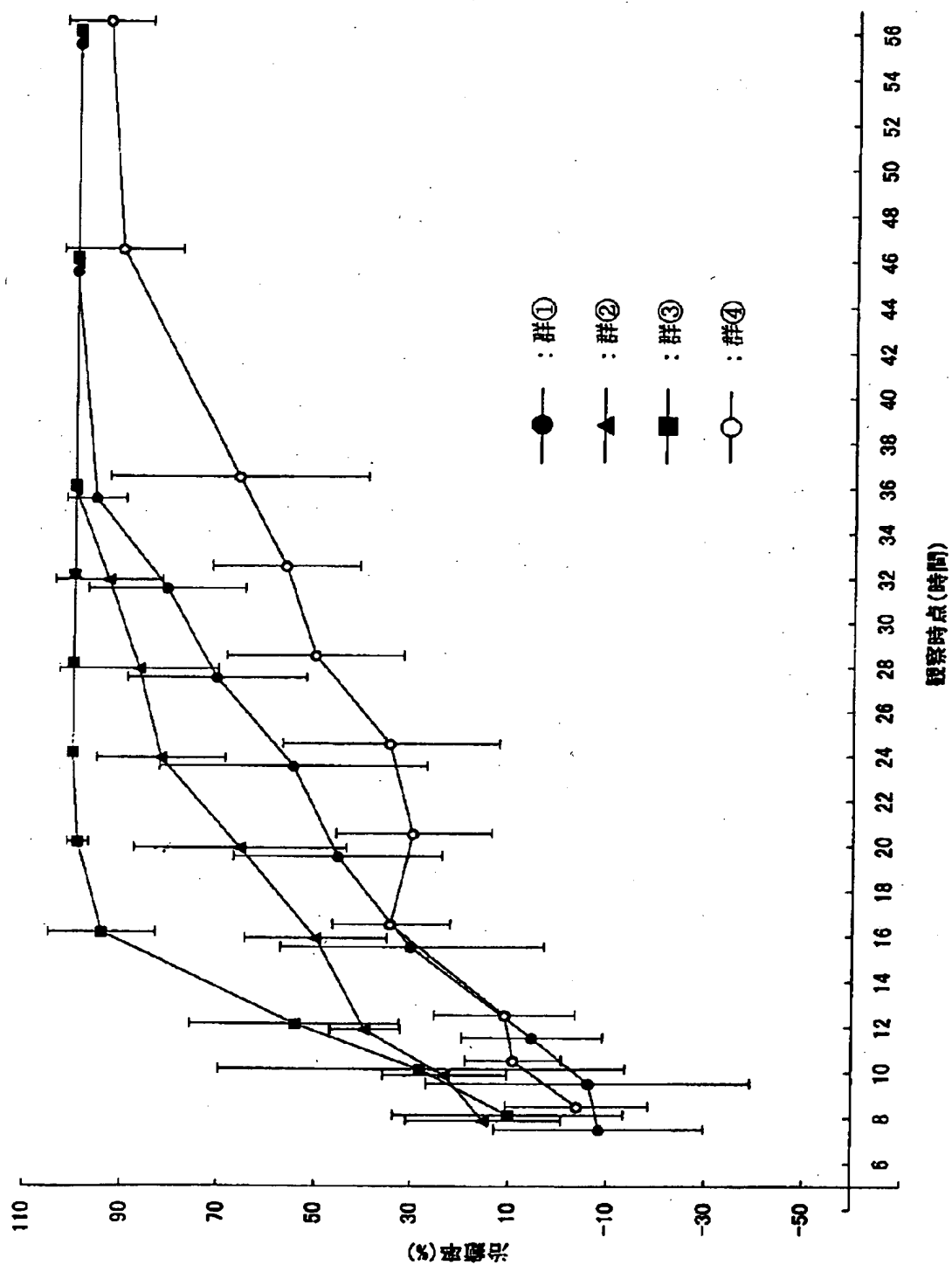
【図3】



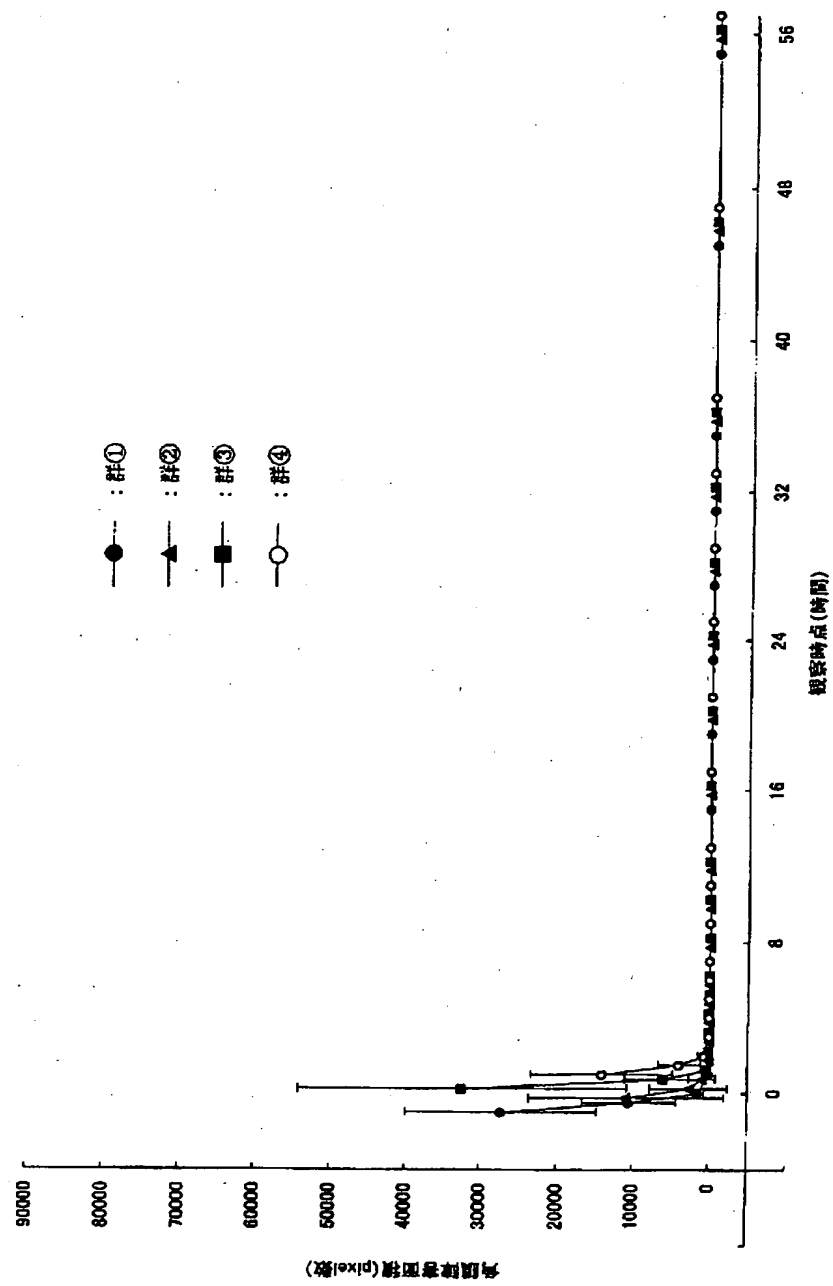
【図4】



【図5】



【図6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 眼球乾燥症候群（ドライアイ）、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群等の内因性疾患および術後、薬剤性、外傷、コンタクトレンズ装着等による外因性疾患に伴う角結膜上皮障害の治療を目的とした医薬品及び医薬部外品である点眼剤、内服剤、注射剤、外用剤、座剤の研究開発及びその評価に利用するドライアイモデル作製方法を提供すること。

【解決手段】 欠損部を有しかつ一定の形状に加工した薄膜で眼球を被覆し、眼球上の該薄膜欠損部の位置に浸透圧を発生させる体液吸収剤を接面させることによりドライアイの症状を生じさせるドライアイモデル作製方法。

【選択図】 なし

特2001-101250

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [301009597]

1. 変更年月日 2001年 2月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府富田林市若松町東1丁目9番32号

氏 名 株式会社生物技術研究所